



TITLE:

医薬品原薬の連続生産を目指した
流通系晶析技術に関する研究(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

古田, 雅士

CITATION:

古田, 雅士. 医薬品原薬の連続生産を目指した流通系晶析技術に関する研究. 京都大学, 2016, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2016-09-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20003>

RIGHT:

京都大学	博士（工学）	氏名	古田 雅士
論文題目	医薬品原薬の連続生産を目指した流通系晶析技術に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>晶析操作は原薬の製造プロセスにおいて所望の結晶を得ることが厳しく要求されている最も重要な工程であり、近年、求められる品質の製品を厳密に製造できる可能性があるとして連続晶析法の開発が期待されている。本研究では、連続晶析を可能とする装置の開発と各種晶析法での結晶特性の制御と高効率製造を目的とした研究を纏めたもので、1～5章と総括から構成されている。</p> <p>まず、第1章では、医薬品業界での製造を取り巻く環境変化から、連続生産の必要性を提起している。この中で品質を保証する上で最も重要な工程ある晶析の連続化の可能性に関して、まず晶析操作を類型的に整理して連続操作がもたらす長所を論理的に纏めるとともに、その手段としてマイクロリアクター利用の可能性を示している。一方、マイクロフローによる晶析操作で想定される課題を既往の研究と照らしながら抽出整理し、本論文の研究目的を課題解決の着想とともに明確にしている。</p> <p>第2章では、連続晶析において核生成過程の厳密な制御に必須の瞬間均一混合を可能とするマイクロミキサーの混合特性を評価する手法として、ナノ粒子の粒径分布からマイクロミキサー内の混合を評価する新たな手法を確立している。本手法によって混合直後の流体塊の大きさの分布を推定でき、核生成過程における混合時間を評価可能なことを示した。また、この評価から中心衝突型のマイクロミキサーが均質かつ短時間で混合できることを明らかにしている。</p> <p>第3章では、医薬品に広く使用されているインドメタシンを高効率に多形結晶制御するために、核生成と粒子成長場を分離した循環フロー混合晶析法を提案している。インドメタシンの50℃でのアセトン - 水系における貧溶媒晶析に適用し、水の供給速度を制御することによってより広い操作範囲でγ形が得られることを明らかにし、既存のバッチ法と比較して20倍の生産性を達成し</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	古田 雅士
<p>た。また同時に核生成場と核成長場が分離されていることを利用して、流路長さや流量で簡便に粒子径を任意に制御できることを明らかにしている。</p> <p>第4章では、連続晶析での最大の課題である管路閉塞を解決した超音波管型晶析装置を開発している。本装置をpH変換晶析に適用した結果、閉塞することなく操作できることを確認した。次に、本装置による連続晶析を回分法と比較した結果、回分法では制御困難な水和物の濃度を低く保ち結晶成長を抑制することが容易に可能となり、1～7 μm の所望の粒子径を得ることに成功しており、連続管型晶析操作の特徴を明確にするとともに、その有用性を明らかにしている。</p> <p>第5章では、原薬の微細化による生産効率の向上を目的として、第4章で開発した装置の貧溶媒晶析操作への適用を検討した。回分晶析と比較して結晶化時間が大幅に短縮されるとともに、種晶スラリーを導入することによって結晶形の制御することに成功した。また、原薬の粒子径分布に及ぼす種晶の粒子径、種晶量、原薬濃度、温度、流速、流量比、超音波強度および照射方法の影響を明らかにし、生産効率向上への指針を得ている。</p> <p>最後に、総括では、本論文で得られた成果として、混合デバイスの評価方法の確立および連続管型晶析の方法論を確立、連続管型晶析のpH変換晶析および貧溶媒晶析での優位性を纏めるとともに、本論文で確立した連続管型晶析法の今後の展望とさらなる課題について整理している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

晶析操作は原薬の製造プロセスにおいて最も重要な工程であり、近年、求められる品質の製品を厳密に製造できる可能性があるとして連続晶析法の開発が期待されている。本研究では、連続晶析を可能とする装置の開発と各種晶析法での結晶特性の制御と高効率製造を目的とした研究を纏めたものである。以下にその概要を示す。

1. 連続晶析の核生成過程の厳密な制御に必須の瞬間均一混合を可能とするマイクロミキサーの混合特性を評価する手法として、ナノ粒子の粒径分布からミキサー内の混合を評価する新たな手法を確立した。本手法によって混合直後の流体塊の大きさの分布を推定でき、核生成過程における混合時間を推定できる。また、この評価から中心衝突型のマイクロミキサーが均質かつ短時間で混合できることを明らかにした。
2. 医薬品に広く使用されているインドメタシンを高効率に多形結晶制御するために、核生成と粒子成長場を分離した循環フロー混合晶析法を提案した。貧溶媒法での水の供給速度を適切に設定することで、既存の回分法と比較してより広い操作範囲でかつ 20 倍の生産性で γ 形が得られることを示し、提案した本法の有用性を明示した。
3. 連続晶析での最大の課題である管路閉塞を解決した超音波管型晶析装置を独自に開発した。本装置を pH 変換晶析に適用し、閉塞することなく操作できることを確認した。また、回分法と比較した結果、回分法では制御困難な条件での操作が容易に実施でき、結晶成長を抑制して 1~7 μm の所望の粒子径を得ることに成功した。
4. 原薬の微細化による生産効率の向上を目的として、3) で開発した装置の貧溶媒晶析操作への適用を検討した。回分晶析と比較して結晶化時間が大幅に短縮されるとともに、種晶スラリーを導入することによって結晶多形を制御することに成功した。また、原薬の粒子径分布に及ぼす種晶の粒子径、種晶量、原薬濃度、温度、流速、流量比、超音波強度および照射方法の影響を明らかにすることで、生産効率向上への指針を得た。

以上、本論文では、2種類の新規な連続晶析法を開発し、回分法では困難であった粒径の厳密制御、結晶多形制御への有効性を実験的に明らかにするとともに、これまで経験的に扱ってきた核生成過程の定量化するなど、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成28年8月8日、論文内容とそれに関連した事項についての試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。